PCT

世界知的所有権機関 學 務 馬



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 (11) 国際公開書号 WO 87/05812 A1 A61M 1/02, 1/34, B01D 39/16 (43) 国際公開日 1987年10月8日 (08.10.87) (21)国際出願番号 PCT/JP87/00194 (22) 国際出願日 1987年3月28日 (28.03.87) (31) 優先権主張番号 等89至61-68580 (32) 優先日 1986年3月28日 (28.03.86) (33) 優先權主張国 (71)出願人(米国を除くすべての指定国について) 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者:および (75)発明者/出願人(米国についてのみ) 西村隆進 (NISHIMURA, Takao)(JP/JP) 〒870 大分県大分市大字志村 468番地 Oita, (JP) 溝口表行 (MIZOGUCHI, Yoshiyuki)(JP/JP) 〒870 大分県大分市大字城原2160番地 Oita. (JP) (74) 代理人 弁理士 片桐光治 (KATAGIRI, Mitsuji) 〒107 東京都港区赤坂 4丁目 3番 1号 共同ビル赤坂 312号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 DE(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), IT (欧州特許), JP.NL (欧州特許),US. 添付公開書類 国際調查報告書

(54) Title: FILTER MEDIUM FOR SELECTIVELY REMOVING LEUCOCYTES

(54) 発明の名称 白血球選択除去用フィルター材料



(57) Abstract

A filter medium for selectively removing leucocytes, which comprises fibers having nonionic hydrophilic groups and basic nitrogen-containing functional groups at least on the peripheral surface thereof. The use of the filter medium of the present invention as a filter for removing leucocytes enables effective removal of leucocytes with a small loss of blood platelets, and hence it can be effectively used in blood platelet transfusion and the treatment of external blood circulation to remove leucocytes.

(57)要約

本発明の白血球選択除去フィルター材料は繊維からなり、少なくともその周囲表面部分が非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基を含有しているフィルター材料である。本発明のフィルター材料を白血球除去用フィルターに用いることにより、血小板の損失は少なくかつ白血球を効率よく除去できるので、血小板輪血や血液の体外循環白血球除去療法に有効に用いることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される歯膜出願のパンフレット第1頁にPCT加盟園を同定するために使用されるコード

5 .

10

1

PCT/JP87/00194

明 細 書

白血球選択除去用フィルター材料

技術分野

本発明は繊維からなる白血球選択除去用フィルター材料に関する。詳しくは、血小板と白血球の両者を含有する、血液に代表される細胞浮遊液から、血小板の損失が少なく白血球を効率良く除去する白血球選択除去用フィルター材料に関する。更に詳してくる白血球を血小板の損失を小さく抑えつつ除去したり、自己免疫疾患いての損失を小さく抑えながら白血球を除去するための白血球選択除去フィルターに用いるフィルター材料に関する。

15 背景技術

輪血の分野において、患者の出血傾向を改善することを目的とした血小板輸血は重要な位置を占める。血小板輸血には、新鮮全血、新鮮濃厚赤血球、多血小板血漿、血小板濃厚液があるが、いずれの血小板輸血においても通常相当量の白血球が混入している。白血球の混入した血液を繰り返し輸注されると患者の体内では抗白血球抗体が産生されるようになる。こうした患者においては輸血時に輸注された白血球と患者体内の抗白血球抗体の間の抗原抗体反応が起こり、それにより悪寒、発熱、頭

2.0

5

15

20

痛、吐き気などの副作用が観察されるようになる。また、 大量に新鮮なリンパ球が輸注されたり、患者の免疫系が 何らかの理由で弱まっている場合には、供血者のリンパ 球が受血者の組織を攻撃するGVH反応が起こり易いこ とも知られている。また、最近、血小板輸血において混 入白血球が少ない程、患者体内での輸注血小板の生存が 良いことが知られている。以上の理由から、血小板輪血 においては混入してくるリンパ球を含む白血球はできる 限り除去され、かつ血小板の損失は少なくすることが望 まれている。

一方、自己免疫疾患および白血病を対象として血液の 体外循環による白血球除去療法が、薬物療法で見られる ような副作用を伴なわない新しい治療方法として近年注 目されてきている。この場合も、リンパ球を含む白血球 は 効 率 よ く 除 去 さ れ 、 か つ 血 小 板 の 損 失 が 少 な い こ と が 当然のことながら望まれている。

従来こうした白血球除去は、連続遠心分離機などの遠 心分離装置を用いて行なわれてきた。しかしながら、そ の白血球除去効率は余り高くなく、同時に血小板を含む その他の有用な血液成分もかなり失なわれてしまい、操 作は煩雑で、装置も一般に高価であるという問題があっ た。

白血球除去の手段として、繊維に白血球を付着させて 除去するフィルター法は、白血球除去効率が高く、赤血

10

15

. 20

球および血漿成分の損失は少なく、操作は簡便で、一般 的に安価であるという特徴がある。

竹中らは、平均直径が3から10μmの繊維からなるフィルターが白血球を効率よく補促しうることを開示している(米国特許第4,330,410号、英国特許第2018日等第2908722号)。渡辺らは、平均直径3μm未満の繊維からなる不織布フィルターが、白血球除去効率が高く、しかも血液処理速度を大きくできることを開示している(特開昭60-193468号及びヨーが、たいる(特開昭60-193468号及びコールのパ特許出願公開第0155003号)。しかしながら、これらの公知技術は血小板の挙動に関してはほとんど触れられておらず、実際にこれらの公知のフィルターに血液を流すと白血球と同時に血小板もかなり除去されてしまった。

黒田らは、繊維の表面に抗血栓性材料をコートしたフィルターを用いて、赤血球および血小板の混入が少ない白血球およびリンパ球の採取方法を開示している(特開昭55-129755号)。しかしながら、このフィルターに血液を流すと血小板の損失は少ないが、白血球の捕捉力も小さく、白血球の選択的除去はできなかった。

鶴田らは、塩基性含窒素官能基を有し、窒素含量が 0.05~3.5重量%である重合体が、血小板が非常に粘着 しにくいことを開示している(特開昭 6 0 - 1 1 9 9 5 5

10

4

PCT/JP87/00194

~119957号)。しかしながら、本公知技術はその 重合体に対する白血球の挙動に関しては何ら開示してい ない。

以上の様に、現在までの所、血小板と白血球の両者を含有する細胞浮遊液から、血小板の損失が少なく白血球を効率よく除去する手段は知られていない。

発明の開示

本発明の目的は、血小板輸血や血液の体外循環白血球除去療法に有効に用いることのできる血小板の損失の少ないかつ白血球を効率よく除去する白血球選択除去フィルターに用いられるフィルター材料を提供することにある。

繊維に限らず一般にある材料に対する細胞の粘着性は、 材料の表面の性質に依存する。

15 血小板の粘着を抑制することを目的として、材料の表面に親水性のモノマーをグラフト重合したり、親水性のポリマーを材料表面にコーティングしたすることは、しばしば行なわれる公知の技術である。しかしながら、こうして得られる材料表面は血小板を粘着しにくいと同時に、一般的に白血球も粘着しにくくなり、本発明の目的である粘着による血小板の損失が少なく、かつ白血球は効率よく粘着させて除去する白血球の選択除去のための手段としては用いられないものであった。

一方、塩基性含窒素官能基を有する材料は、細胞を浮

10

15

20

遊させるような生理的液体中で材料表面が正荷電を有するようになり、負荷電を有する血小板および白血球をと もによく粘着させるというのが一般的な現象であった。

本発明者らは、血小板は粘着しないが白血球は粘着さ せる白血球選択粘着性材料の開発を鋭意検討してきた結 果、驚くべきことに、周囲表面部分に非イオン性親水基 と塩基性含窒素官能基を有し、かつその部分の塩基性の 窒素原子の含量が0.2~4.0重量%である繊維が、血小板 は粘着しにくいにもかかわらず、白血球は粘着しやすい という今までの繊維にはなかった特性を有すること及び この繊維をフィルター材料に用いることにより、血小板 の損失を小さく抑えながら白血球の除去を効率よく行な うことができることを見出した。これらの新規な知見に 基づき本発明者らは本発明を完成するに到ったものであ る。即ち、本発明によれば、繊維からなる白血球選択除 去用フィルター材料にして、各繊維はボディー部分及び 周囲表面部分よりなり、該繊維の少なくとも周囲表面部 分が非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを含有し ており、該周囲表面部分中の塩基性窒素原子の含量が 0.2~4.0重量%であることを特徴とするフィルター材料 が提供される。

本発明のフィルター材料に繊維を用いているのは、重 量あたりの表面積が大きく、効率よく白血球を除去でき、 しかもフィルターという形状にしやすいからである。

10

15

20

本発明のフィルター材料は、各繊維のボディー部分と問題表面部分(以下しばしば単に"表面部分"と称すとも問題表面部分が非イオン性親水基とのきるものでもなるものでもよい。とも問題表面のフィルター材料に用いるものである。換言すれば、本発明のフィルター材料に用いるものがある。換言すれば、本発明のフィルター材料に用いる。換記するのがでは、本発明のフィルター材料に用いるのののでものである。換言すれば、本発明のフィルター材料に用いる。 ある。換言すれば、本発明のフィルター材料に用いる。 ある。換言すれば、本発明のフィルター材料に用いる。 のうち必要である。 がいるのがでいる。 ははそのボディー部分と周囲表面部分でいても成さい。 では、ボディー部分と周囲表面部分のの声をでいており、でなるのでもよい。 のうちに対質からなるものでもよいし、そうでなくでもよい。

本発明において非イオン性親水基としてはヒドロキシル基およびアミド基などが挙げられる。また塩基性含窒素官能基としては、第一級アミノ基、第二級アミノ基、第三級アミノ基、4級アンモニウム基、およびピリジル基、イミダゾリル基などの含窒素芳香環基等が挙げられる。

本発明において塩基性窒素原子とは上記塩基性含窒素 官能基中の窒素原子を示し、本発明のフィルター材料に おいては、非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基を含 有する部分における塩基性窒素原子の含量が、0.2~4.0 重量%であることが必要である。塩基性窒素原子の含量

7

PCT/JP87/00194

5

10

15

20

が0.2重量%未満だと血小板とともに白血球も粘着しに くくなるために白血球の選択的除去は行なえない。一方、 塩 基 性 窒 素 原 子 の 含 量 が 4 . 0 重 量 % を 越 え る と 、 血 小 板 及び白血球ともに粘着しやすくなり、この場合も選択的 白血球除去は行なえない。より好ましい塩基性窒素原子 の含量の範囲は、0.3~1.5重量%である。本発明のフィ ルター材料に用いられる後述の各種の材料において最適 の塩基性窒素原子の含量は、各種材料を構成する官能基 の種類および目的とする使用条件(例えば、血液に添加 する抗凝固剤の種類が大きく影響する)に応じて適宜選 択することができる。なお、抗凝固剤に関しては種々の ものを適用しうるが、クエン酸系の抗凝固剤〔ACD (acid-citrate-dextrose), C P D (citrate-phosphatedextrose)〕などが血小板が安定してフィルターを通過 しやすいために好ましく用いられる。ヘパリンを使用し た場合は、小量の血液を小さなフィルターで短時間のう ちに処理する場合は問題にならないことが多いが、血液 処理量が増えてフィルターも大きなものを使用すると、 血小板が活性化されて通過しにくくなる傾向がある。 また、本発明において非イオン性親水基の量は、ヒド

また、本発明において非イオン性親水基の量は、ヒドロキシル基、アミド基あるいはポリエチレンオキド鎖中のエチレンオキシド単位として、塩基性窒素原子の量に対して等モル以上であることが好ましく、より好ましくは3倍モル以上である。

10

15

20

塩基性含窒素官能基及び非イオン性親水基の量、および塩基性窒素原子の含量は多重全反射赤外線分光計を用いる赤外線吸光光度法や元素分析などの通常の公知の方法により測定することができる。

本発明のフィルター材料の繊維は、その繊維の平均直径が10μm以下であることが好ましく、3μm未満であるとより好ましい。これは、繊維フィルターの単位重量あたりの白血球除去性能は、繊維の平均直径が小さいほど高いからである。しかしながら、繊維の平均直径が0.3μm未満になるとフィルターが目詰まりしやすくなり、また赤血球の膜を傷つけて溶血しやすくなるため、繊維の平均直径は0.3μm以上であることが好ましい。白血球除去性能などの点から平均直径0.5~2.0μmの繊維が最も好ましく用いられる。

本発明でいう繊維の直径(繊維径)とは次式で定義するものである。

$$\chi = 2 \sqrt{\frac{1}{\pi} \cdot \frac{\Psi}{\rho \cdot \varrho}} \cdot 10^{-4}$$

ここで x は μ m 単位で表わした繊維の直径であり、 W は g 単位で表わした繊維の重さであり、 ρ は g/cd 単位で表わした繊維の密度であり、 ℓ は cm 単位で表わした繊維の長さである。繊維の平均直径とは、各繊維の直径を平均した値をいう。

本発明のフィルター材料は、白血球除去フィルターと

PCT/JP87/00194

して用いる際に単なる繊維の塊の状態で用いることができ、また織布や不織布の形状にして用いることもできる。しかしながら、織布及び不織布の方が一般に単位重量あたりの白血球除去性能が高く、また、血液の流れる方向における繊維フィルターの厚みを薄くすることができ、それにより圧力損失が小さく、大きな血液処理速度を出せるようになるので好ましい。製造の容易さ(特に繊維径の小さい場合)の点から不織布の形が最も好しく用いられる。

10

15

5

前述のように、本発明の名と塩基性の名と塩基性ののようが前さい、本発明のな非り、がまと塩基性ののでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないののでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのででは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのではないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ないのでは、ない。

維に用いられるような汎用高分子材料を用いてボディー 2を製造し、後で前記の特殊な化学組成を有する表面部 分1を形成させる方が、この特殊な化学組成を有する材 料で均一な構造を有する繊維全体を製造するより、技術 的に容易であり、全体的なコストも低くできる。

10

5

15

20

一方、繊維のボディー部分と周囲表面部分とが別に形成されている場合は、非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを有し、塩基性の窒素原子の含量が0.2~4.0重量%であるポリマー材料をボディー部分となる繊維にコ

ーティングする方法を用いることができる。このコーティングによる方法は、ボディー部分2の材質が何であるかを問わず一般的に適用できる方法であり、またボディー部分2の表面が物理的または化学的に不均一であっても前述の特殊な化学組成を有する表面部分1を安定に形成させることができるので好ましい。得られた繊維の断面構造も第1図で模式的に示される。

非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを含む表面部分の繊維の表面からの平均厚みは約10 Å以上あることが好ましい。平均厚みが10 Å以下だと繊維の周囲表面を非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを含む物質で完全に覆うことが難しくなり、血小板の損失を抑えて白

5

10

15

血球を選択的に除去することが難しくなる。平均厚みの上限は特にない。ただ、ボディー部分の表面に非イオ変形は特にない。ただ、ボディー部分の表面に非イオ変形を含むポリマーを被っても含みをである。要はカラフトをである。ではカラフトのではカラフトはからには、一のであることが好ましい。平均厚みが1μ回以上だと、が高いることが好ましい。平均厚みが1μ回以上だと、が高いなってしまったり、周囲表面部分の機械的強度がれてフィルター処理されるよくなっては周囲表面部分がはがれてフィルター処理される。場合には周囲表面部分ので好ましくない。より好ましい周囲表面部分の平均厚みの範囲は40Å以上、400Å以下である。

表面グラフト重合あるいはポリマーのコーティングによりボディー部分2の表面に非イオン性親水基および塩基性含窒素官能基を含有し、塩基性窒素原子の量が0.2~4.0重量%である周囲表面部分1を形成させる場合には、非イオン性親水基を有する一種類以上のモノマーとを塩帯の表面グラフト重合させるか、あるいはこれらのモノマーを通常の方法で共重合させて得られるポリマーを通常の方法で共重合させて得られる。コーティングに用いるのが一般的な方法である。コーティング材料の合成の方法としては、異種のモノマーをクラフトまたはブロック共重合させることもできる。これ

5

10

15

をボディー部分に用いる繊維にコーティングすると、形成される周囲表面部分の層中にミクロ相分離構造を形成させることができる。また、非イオン性親水基を有するポリマーを増加ると、また、カーティングの時にこれらいがあらかじめ合成しておき、コーティングに用いることもできる。

上記のグラフト重合及びコーティング用ポリマー材料
の合成に用いることのできる非イオン性親水基を含まらますに
るモノマーとは前述のヒドロキシエチル (メリアクリレート、2ーヒドロピルとしてリアクリレート、リアクリルとしてリアクリルとは、カンビニルのという。またよよのというが挙げられる。またよいでは、から、2ーヒドロサインを対しては、から、2ーヒドロがの中でもよいの中でもよいでは、から、2ーヒドルメタフクリルを対した。かりましく用いられる。

また、塩基性含窒素官能基を含むモノマーとしてはア リルアミン;ジメチルアミノエチル (メタ)アクリレー ト、ジエチルアミノエチル (メタ)アクリレート、ジメ

10

15

10

15

20

チルアミノプロピル(メタ)アクリレート、3ージメチルアミノー2ーヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等の(メタ)アクリル酸の誘導体;pージメチルアミノメチルスチレン、pージエチルアミノエチルスチレン等のスチレン誘導体;2ービニルピリジン、4ービニルイミダゾール等の含窒素芳香族化合物のビニル誘導体;および上記のビニル化合物をハロゲン化アルキル等によって4級アンモニウム塩とした誘導体を挙げることができる。以上のモノマーの中でも、入手しやすさ、重合時の扱いやすさ、血液を流した時の性になどから、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレートおよびジエチルアミノエチル(メタ)アクリレートおよびジエチルアミノエチル(メタ)アクリレートが好ましく用いられる。

本発明のフィルター材料の製造に当り、前述のコーティング用ポリマー材料をボディー部分となる繊維にコーティングするには、前記のポリマー材料を適当な溶媒に溶解させた溶液に繊維を浸した後、機械的な圧縮、重力、遠心分離などによって余剰の溶液を繊維から除去し、乾燥気体中または真空中で、常温でまたは加温しながら乾燥するなどの方法を用いることができる。

コーティングの前に、上記のポリマー材料と繊維との接着をよくするために、繊維の表面を適当な薬品で処理することもできる。また、コーティングの後で熱処理を加えることにより、繊維と上記材料の接着を強めたり、

上記ポリマー材料内で架橋反応を起させて繊維表面層を

安定化させたりすることもできる。尚、コーティングは

織布あるいは不織布の形状にした後に行なってもよい。

繊維を紡糸する時に同時に行なってもよいし、紡糸後行なってもよい。また、本発明のフィルター材料を織布あるいは不織布の形状で白血球除去フィルターとして用いる場合には、該ポリマー材料のコーティングは、繊維を織布あるいは不織布の形状にする前に行なってもよいし、

本発明のフィルター材料を通常の公知の一に用いるには、本発明のフィルター材料を通常の公知の一液の入口と出口を有する適当な血液に過用フィルター材料のでである。充填して使用する。充填の際のフィルター材料ののでであることが好ましい。ここでいうカサインをといる。ことが好ましい。ここでいうカサインをといる。ことが好ましい。ここでいうカサインをといる。ないの本発明のフィルターがおいてもないがある。本発明のフィルターが総布または不総のの場合、その厚さによって異なるが1枚で用いてもよい。重ねる枚数を重ねて用いてもよい。重ねる枚数を重ねて用いて異なり臨界的ではないが、通常数枚数を重ねて用いて異なり臨界的ではないが、通常数枚数を重ねて用いられる。

10

15

PCT/JP87/00194

⁻ 発明を実施するための最良の形態

本発明をより詳細に記述するために実施例により説明 するが、本発明の範囲はこれらの実施例にのみ限定され るものではない。

5 実施例1~3及び比較例1~4

2-ビドロキシエチル メタアクリレート (以下HE MAと略称する) とジエチルアミノエチル メタアクリ レート(以下DEAMAと略称する)のコポリマーを通 常の溶液ラジカル重合によって合成した。重合条件とし 10 ては、エタノール中のモノマー濃度1モル/1で開始剤 としてアゾイソブチロニトリル (AIBN) 1/200モル / ℓ存在下、60℃で8時間重合反応を行なった。得られた ポリマーの塩基性窒素原子の含量を元素分析によって求 めた。平均直径1.8μπのポリエチレンテレフタレート機 維よりなる不織布(60g/㎡目付)を直径25mmの円形に切断 し、これを上記のコポリマーの0.1%エタノール溶液に 浸した後、不織布に吸収された余分なポリマー溶液は押 ししぼって除去し、フィルターホルダーに2枚ずつセッ トして乾燥空気を送りながら乾燥させた。

20 このようにしてコーティングした不織布を2枚ずつフ ィルターホルダー(柴田科学器械工業(株)製)にセットし (厚み1.0mm)、そこへ抗凝固剤としてACD(acidcitrate-dextrose)を添加した、ウシの新鮮血 5 m l を、 シリンジポンプを用いて2m l/minの一定流速で室温にて

10

PCT/JP87/00194

流した。不織布通過前後の血液について、一定量の血液を採取してチュルク液にて希釈し血球計算板を用いて白血球濃度を測定した。また、採取した血液を1%シュウ酸アンモニウム溶液で100倍に希釈し血球計算板を用いて血液中の血小板濃度を測定した[ブレッカー クロンカイト(Brecher-Cronkite)法]。次式により、白血球除去率および血小板通過率を求めた。

白血球除去率(%)

血小板通過率(%)

第1表に、コーティングしたHEMAとDEAMAと
15 のコポリマー中のDEAMA単位の含量(モル%)および塩基性窒素原子の含量(重量%)と、白血球除去率および血小板通過率との関係を示す。

コーティングなしのフィルター材料 (比較例4) は、 渡辺らが開示したフィルターに相当し、DEAMA含量 0%のポリマー(すなわちHEMAのホモポリマー)を コーティングしたフィルター材料 (比較例1) は、黒田 らが開示したフィルターに相当する。

血小板の損失が少なく、かつ効率よく白血球を除去する白血球選択除去フィルターとしては、血小板の通過率

20

る。

は75%以上で、かつ白血球の除去率は85%以上であることが実用上必要である。

第1表からわかるように、コーティングなしのフィルター(渡辺らのフィルター)(比較例4)では、白血球除去率は88.8%と十分に高いが、血小板通過率はわずか12.9%と低くて、白血球の選択的除去はできていない。一方、HEMAのホモポリマーをコーティングしたフィルター(黒田らのフィルター)(比較例1)は、血小板通過率は77.0%と高いが、白血球除去率は68.3%と低く、これも白血球の選択的な除去は行なわれていない。

また、非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基を有する材料をコーティングした場合であっても、第1表に見られるように塩基性窒素原子の含量が0.11%と小さい(比較例2)と、血小板通過率は91.6%と高いが、白血球除去率は66.3%と低くて白血球の選択的除去は行なえないし、逆に塩基性窒素原子の含量が7.56%と大きく、しかも非イオン性親水基がない(比較例3)と白血球除去率は98.1%と高いが、血小板通過率は3.2%と低く、これも白血球の選択的除去は行なわれていない。塩基性窒素原子の含量が0.53%、1.03%、1.98%の材料はいずれも、85%以上の白血球除去率と75%以上の血小板通過率を同時に達成し、白血球の選択的除去が行なわれてい

裘 毿

| | 无表室 1 | 比較例2 | 奖施例1 | 实施例2 | 実施例3 | 拓蒙囱3 | 五 数 盆 4 |
|-------------------|---------|------|------|------|------|-------------|------------|
| DEANA含 塩 (モル%) | 0 · | 1 | വ | 10. | 2.0 | 100 | コーティング な し |
| 窒素原子含量 (重盘%) | 0 | 0.11 | 0.53 | 1.03 | 1.98 | 7.56 | (0) |
| 白血球除去率(%) | 68.3 | 66.3 | 94.8 | 6.9 | 986 | 98.1 | 8 8 8 |
| 有小枝滔滔珞 (%) | 7 7 . 0 | 91.6 | 88.2 | 78.8 | 76.4 | 3.2 | 12.9 |

0 က 4 一通過前の白血球濃度

盒 0 0 0 一通過前の血小板機度 フィルタ

- 5

10

15

PCT/JP87/00194

実施例4~6

HEMAとトリメチルメタアクリル酸エチル アンモ ニウムクロライドの共重合体で後者のモノマー単位の含 量が5モル%のもの(塩基性窒素原子の含量は0.52重量 %、以下HTと略称する)、HEMAとNーピニルピロ リドンとジメチルアミノエチル メタアクリレートの共 重合体で、それぞれのモノマー単位の含量が60モル%、 30モル%、10モル%であるもの (塩基性窒素原子の含量 は1.10重量%、以下HVMと略称する)、HEMAとモ ノメトキシポリエチレングリコール メタアクリレート (エチレンオキサイド単位の繰り返し数23) とDEAM A と の 共 重 合 体 で そ れ ぞ れ の モ ノ マ ー 単 位 の 含 量 が 、 80 モル%、5モル%、15モル%であるもの (塩基件窒素原 子の含量1.12重量%、以下HMEと略称する)をそれぞ れ実施例1に記載と同様の方法の溶液重合で合成した。 これらのポリマーをそれぞれ実施例1と同様に不織布に コーティングしてフィルター材料を作成し、それを実施 例1に記載の容器に充填してウシ血液を流して血球の通 過性を調べた。

20 結果を第2表に示す。HT、HVM、HMEいずれをコーティングしたフィルター材料も、白血球を85%以上除去し、かつ血小板を75%以上通過させることのできる白血球選択除去フィルター材料であった。

5

21

PCT/JP87/00194

第 2 表

| | 実施例4 | 実施例5 | 実施例 6 |
|----------|-------|-------|-------|
| | нт | HVM | НМЕ |
| 塩基性窒素原子の | 0 5 9 | | |
| 含量 (重量%) | 0.52 | 1.10 | 1.12 |
| 白血球除去率 | 95.4 | 0.5.0 | 0.0.0 |
| (%) | 95.4 | 93.8 | 92.3 |
| 血小板通過率 | 9.0.7 | 0 0 | 0.5.1 |
| (%) | 80.7 | 83.9 | 85.1 |

10 フィルター通過前の白血球濃度

5 4 7 0 個 / μ θ

フィルター通過前の血小板濃度 273000個/μ β

実施例7

実施例1で用いたものと同じ不織布を、N,Nージェチルエチレンジアミンとメタノールの1:1混合液に浸し、エステルーアミド交換反応によって不織布の表面に非イオン性親水基としてアミド基と不織布のポリエチレンテレフタレートのエステル基由来の水酸基を、そして塩基性含窒素官能基としてジエチルアミノ基を導入した。反応式を以下に示す。

$$R - C - 0 - CH_2 - R' \xrightarrow{NH_2 - CH_2 - CH_2 - NEt_2}$$

$$R - C - NH - CH_2 - CH_2 - NEt_2 + HO - CH_2 - R'$$

20

.PCT/JP87/00194

多重全反射赤外分光光度計によって繊維の表面を解析 した所、エステル結合とアミド結合の比率はほぼ9:1 で、塩基性の窒素原子の含量は約1.3重量%であった。

この表面化学処理した不織布を、直径25mmの円形に切断し、実施例1と同様の方法でフィルターとして用い血液を流した(フィルター通過前の白血球濃度5740個/μℓ、血小板濃度258000個/μℓ)。

結果は、白血球除去率が86.5%、血小板通過率が81.0 %であり、白血球を選択的に除去していた。

10 実施例8及び比較例5

実施例1で用いたものと同じ不織布を67mm×67mmの正方形に切断したものを20枚重ねて、第2図に示すようにカラム内にセットした。不織布フィルター層6は、2枚の角型の枠体4、4′を組み合わせてできているカラム本体3の中にセットされており、その周辺部は圧着されている。5、5′はカラムの内側に設けられた突起であり、不織布フィルターの中央部を部分的に支持している。不織布フィルターの有効断面積は60mm×60mm=3600mm²であり、厚みは7mmである。HEMAとDEAMAとのコポリマーでDEAMA単位の含量が5モル%であるポリマー(塩基性窒素原子の含量は0.53重量%、以下HEー5と略称する)を0.1%エタノール溶液とし、上記の不織布をセットしたカラムに通過させた後、乾燥空気を送りながら乾燥させ、さらに真空で引いて十分に乾燥さ

せた。

このようにして作製したカラムに、抗凝固剤ACDを添加したウシの新鮮血2ℓを37℃で、30mℓ/分の流速で流し、フィルターの白血球除去率および血小板通過率を調べた(フィルター通過前の白血球濃度と血小板濃度は各々、5800個/μℓと315000個/μℓ)(実施例8)。比較のためにHE-5をコーティングしていないフィルター材料についても同じ条件で試験した(比較例5)。

結果は、コーティングしていないフィルター (渡辺ら 10 のフィルター)は、白血球除去率は78.6%、血小板通過 率は78.2%に対して、HE-5をコーティングしたフィ ルター(本発明のフィルター) (実施例8) は、白血球 除去率は89.3%、血小板通過率は91.4%であった。コー ティングしていないフィルター材料のフィルターは、血 15 液を20と大量に流すと血小板は比較的よく通過するよ うになるが、同時に白血球の除去率が落ちてしまい、白 血球の選択的除去は十分にできない。これに対してHE - 5 をコーティングしたフィルター材料のフィルターは、 このように大量の血液を流した場合でも十分に白血球の 選択除去ができる。このことは、本発明のフィルター材 20 料が血液の体外循環による白血球除去療法に適用しうる ことを示すものである。

実施例9

平均直径4.7μmのポリエチレン テレフタレート繊維

10

15

20

よりなる不織布(88g/㎡目付)を67mm×67mmの正方形に切断したものを14枚重ねて、実施例8と同様にカラムに充填し、HE-5ポリマーをコーティングした。実施例8と同様の方法でウシ新鮮血400m & (白血球濃度4830個/μ & 、血小板濃度284000個/μ &)を流した所、フィルターの白血球除去率は86.1%で、血小板通過率は92.3%であり、白血球の選択的除去が行なうことができた。実施例10及び比較例6

実施例1で用いたものと同じ不織布を67mm×67mmの正方形に切断したものを12枚重ねて、実施例8と同じようにカラムに充填し、HE-5ポリマーをコーティングした。ACDを添加した牛新鮮血より遠心分離によって調製した多血小板血漿(白血球濃度413個/μℓ、血小板濃度299000個/μℓ)500mℓを、上記のカラムに室温にて、80 cm の落差で自然落下によって流した(実施例10)。比較のために、コーティングしていないフィルター材料についても同様の条件で試験した(比較例6)。

結果は、コーティングしていないフィルター材料のフィルターは、白血球除去率は100%だが血小板通過率が69.7%と低いのに対して、HE-5をコーティングしたフィルター材料のフィルターは白血球除去率が100%だが血小板通過率が93.8%と、血小板の損失が少なく選択的に白血球を除去できた。

15

PCT/JP87/00194

実施例11及び比較例7

実施例1で用いたものと同じ不織布を直径70mmの円形に切断したものを8枚重ねて、実施例8と同じようにカラムに充填し、フィルターの有効断面積28.3 cm、厚み4mmとしたものに、HE-5ポリマーをコーティングした。ACDを添加したウシ新鮮血より遠心分離によって調製した血小板濃厚液(白血球濃度4675個/μℓ、血小板濃度550000個/μℓ)を300mℓ、上記のカラムに80 cmの落差で自然落下によって流した(実施例11)。比較のためにコーティングをしていないフィルター材料についても同様の実験を行なった(比較例7)。

結果は、コーティングしていない場合は、白血球除去率は93.1%と高いが血小板通過率は60.5%と低いのに対して、HE-5をコーティングしたフィルター材料のフィルターは白血球除去率92.0%、血小板通過率は88.1%と、血小板の損失が少なく選択的に白血球を除去できた。

図面の簡単な説明

第1図は、周囲表面部分とボディー部分で化学的組成 20 が異なる構造を有する本発明のフィルター材料の繊維の 模式的な断面図を示すものである。

1: 繊維の周囲表面部分

2: 繊維のボディー部分

第2図は、本発明のフィルター材料を充填したフィル

PCT/JP87/00194

ター(カラム)の一具体例の側断面図である。

3:カラム本体

4、4': 角型の枠体

5、5':突起

6: 不織布フィルター層

7:血液の入口

8:血液の出口

産業上の利用可能性

10

15

5

5

20

PCT/JP87/00194

請求の節囲

- 1. 繊維からなる白血球選択除去用フィルター材料にして、各繊維はボディー部分及び周囲表面部分よりなり、 該繊維の少なくとも周囲表面部分が非イオン性親水基と 塩基性含窒素官能基とを含有しており、該周囲表面部分 中の塩基性窒素原子の含量が0.2~4.0重量%であること を特徴とするフィルター材料。
- 2. 該 繊維の平均直径が10 μπ以下であるクレーム1のフィルター材料。
- 3. 該 繊維 の 平均 直径 が 0.3 μ m 以 上 3.0 μ m 未 満 で あ る ク ν ー ム 1 の フィ ル タ ー 材 料。
 - 4. 不織布の形状を有するクレーム1~3のいずれかのフィルター材料。
- 5. 該周囲表面部分と該ボディー部分とが別に又は一体的に形成されており、該ボディー部分が該周囲表面部分と異なった化学組成を有する物質からなるクレーム1~4のいずれかのフィルター材料。
 - 6. 該周囲表面部分が、非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを有しており該周囲表面部分中の塩基性窒素原子の含量が0.2~4.0重量%であるポリマーからなり且つ該ポリマーと異なった化学組成を有する該ボディー部分の周囲表面に形成された被覆により構成されているクレーム5のフィルター材料。

PCT/JP87/00194

7. 該ボディー部分と該周囲表面部分とが一体的に形成されているクレーム5のフィルター材料。

8. 非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを含有する該周囲表面部分の塩基性窒素原子の含量が0.3~1.5重量%であるクレーム1~6のいずれかのフィルター材料。

9. 該ボディー部分と該周囲表面部分とが一体に形成されており、該ボディー部分と該周囲表面部分の各部分が非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基とを含有しており、各部分の塩基性窒素原子の含量が0.2~4.0重量%であるクレーム1のフィルター材料。

10

PCT/JP87/00194

N

FIG. 1

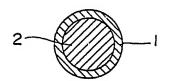
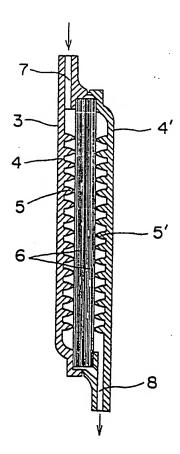


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP87/00194

| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) 3 | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | | | |
| IPC.Cl ⁴ A61M1/02, 1/34, B01D39/16 | | | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | | | |
| Minimum Documen | · | | | |
| C:assification System | Classification Symbols | ···· | | |
| A61M1/02, 1/34, A B01D39/16 | 61K35/14 | | | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched 5 | | | | |
| Jitsuyo Shinan Koho Jitsuyo Shinan Kokai Koho | 1966 - 1987 1971 - 1987 | | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT 14 | | | | |
| Category • \ Citation of Document, 16 with indication, where app | ropriate, of the relevant passages 17 | Relevant to Claim No. 18 | | |
| A JP, A, 61-48376 (Asahi Ch | emical Industry | 1 | | |
| 10 March 1986 (10. 03. 86 Page 1, claim (Family: no | | * | | |
| P JP, A, 61-226056 (Nippon Supply Kabushiki Kaisha) | | 1 . | | |
| 7 October 1986 (07. 10. 8 Page 2 (Family: none) | 6) | | | |
| P JP, A, 61-253071 (Asahi M 10 November 1986 (10. 11. Page 2 (Family: none) | | 1 | | |
| | , | | | |
| | | | | |
| Special categories of cited documents: 18 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the priority date and not in conflict with understand the principle or theory | the application but cited to | | |
| "E" earlier document but published on or after the international filling date | "X" document of particular relevance; to be considered novel or cannot be inventive step | | | |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another | "Y" document of particular relevance: ti | he claimed invention cannot | | |
| citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means. Such documents, | | | | |
| "\$" document member of the same patent family later than the priority date claimed | | | | |
| IV. CERTIFICATION | | | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search ² | Date of Mailing of this International Sec | arch Report ³ | | |
| June 15, 1987 (15. 06. 87) | June 29, 1987 (29 | . 06. 87) | | |
| International Searching Authority I | Signature of Authorized Officer ** | | | |
| Japanese Patent Office | | | | |

国際調査報告



国原出额吞号PC1/JP 87/ 0019 4

| I. 発明の属する分野の分類 | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|--|
| 国際特許分類(IPC) IPC、CL* | | | |
| A61M1/02, 1/3 | 4 | | |
| B01D39/16 | | | |
| Ⅱ.国際調査を行った分野 | | | |
| | た最小限資料 | | |
| 分 類 体 系 分 | 類記号 | | |
| A 6 1 W 1 / 0 2 1 / 2 | 4 4517725 /14 | | |
| IPC A61M1/02, 1/34 B01D39/16 | 4, A01K35/14 | | |
| B01D39/16 | | | |
| | せる物本との「よ」の | | |
| | 料で調査を行ったもの | | |
| 日本国実用新案公報 196 | | | |
| 日本国実用新案公開公報 197 | 1-1987年 | | |
| Ⅲ. 関連する技術に関する文献 | | | |
| 引用文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連する | ときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 | |
| A JP, A, 61-48376(旭化) | | | |
| 10. 3月. 1986(10. 03. | | 1 | |
| 第1頁特許請求の範囲(ファミ | | | |
| | | | |
| P JP, A, 61-226056(株3 | 式会社 日本メディカル・ | 1 | |
| サプライ) | 2.6 | | |
| 7. 10月. 1986(07. 10. 第2頁(ファミリーなし) | 86) | | |
| A L A () / () - /a U) | • | | |
| P JP, A, 61-253071(旭. | メディカル株式会社) | 1 | |
| . 10. 11月. 1986(10. 11 | | _ | |
| 第2頁(ファミリーなし) | | , | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Will make he had a second seco | | · | |
| ※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの | 「T」国際出願日又は優先日の後に公表さ 願と矛盾するものではなく、発明の | | |
| 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの | のために引用するもの | | |
| 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 | 「X」特に関連のある文献であって、当該 | | |
| (理由を付す) | 規性又は進歩性がないと考えられる 「Y」特に関連のある文献であって、当該 | 文献と他の1以上の | |
| iOJ 口頭による開示、使用、展示等に含及する文献 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 | | | |
| 日の後に公表された文献 | 歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献 | | |
| IV. 12 ff | | · | |
| 国際調査を完了した日 | 図際調査報告の発送日 | | |
| 15.06.87 | 29.06 | 5.87 | |
| 国際調金機関 | | | |
| | | 4 C 7 7 2 0 | |
| 日本国特許庁 (ISA/JP) | 特許庁審査官 津 野 | * | |
| | 津 野 | # (5) | |